

THESIS

MUNICH 1965

ZUR ORALEN EISENBELASTUNG BEI RATTEN
UNTER SAUERSTOFFMANGEL
VERHALTEN DES SERUMEISENSPIEGELS SOWIE
DER SIDERINLOKALISATION IN DER LEBER

LUDOLF CARSTENS

Dissertationsdruck Franz Frank, München 23,
Werneckstraße 27, Tel. 34 36 51

AUS DER I. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES STÄDT. KRANKENHAUSES

MÜNCHEN SCHWABING

Chefarzt: Professor Dr. H. Begemann

ZUR ORALEN EISENBELASTUNG BEI RATTEN
UNTER SAUERSTOFFMANGEL.
VERHALTEN DES SERUMEISENSPIEGELS SOWIE
DER SIDERINLOKALISATION IN DER LEBER.

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer hohen medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
LUDOLF CARSTENS
aus Westerstede

München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Begemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juni 1965

Meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154008_0103

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung und Zielsetzung	5
B. Literatur	6
C. Eigene Untersuchungen	12
I. Versuchsanordnung	12
II. Methode	13
a) Serumeisenbestimmung	13
b) Eisenbelastungsversuch	15
c) Siderinnachweis	16
d) Höhenversuchsanordnung	16
D. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen	19
E. Diskussion der Ergebnisse	25
F. Zusammenfassung	36
G. Literaturnachweis	

Lebenslauf

A. Einleitung und Zielsetzung

Mit der fortschreitenden Erforschung des Eisenstoffwechsels wurde deutlich, daß die Leber zentral in dessen Ablauf eingreift. Da alles Eisen, das oral aufgenommen und im Darm resorbiert wird, ebenso wie das in der Milz aus dem Erythrozytenabbau freigesetzte Hb-Eisen die Leber über den portalen Kreislauf erreicht, kann diese mit ihrem Speicherungsvermögen den Durchfluß der Fe-Ionen bestimmen und die Abgabe an das Knochenmark oder andere eisenabhängige Systeme regulieren. Umgekehrt ist bekannt, daß sich Störungen der Leberfunktionen auch auf den Eisenstoffwechsel auswirken.

Eine der Ursachen einer Funktionsstörung oder sogar Schädigung der Leber ist die Hypoxie dieses Organs, die entweder durch einen absoluten Sauerstoffmangel des Blutes oder lokal durch eine Stauung im Leberkreislauf bedingt sein kann. Im Verlaufe von Eisenbelastungsversuchen wurde beobachtet (Kautzsch, E.: Therap. Umschau 18, (1961) 4:139), daß zuweilen hypoxämische Patienten unter einem Sauerstoffzelt 3 Stunden nach oraler Eisenbelastung andere Serum-Fe-Werte erkennen ließen, als wenn sie in Normalatmosphäre mit Eisen belastet wurden; es stellte sich nämlich bei den anämischen Patienten im Sauerstoffzelt 3 Stunden nach der Belastung nicht der erwartete Anstieg des Serumeisens ein.

Auf Grund dieser Beobachtungen stellte ich mir die Aufgabe, mit Ratten Sauerstoffmangelversuche bei gleichzeitiger Fe-Belastung durchzuführen und dabei den Funktionsablauf des Eisenstoffwechsels in Bezug auf Siderinspeicherung in der Leber zu untersuchen. Die Milz, die ja auch - und besonders bei Nagetieren - als Fe-Depot in Erscheinung tritt und das obere Duodenum wurden mit in die histochemische Untersuchung auf Siderinvorkommen einbezogen. Außerdem interessierten die Serumeisenwerte der Tiere unter den verschiedenen Versuchsbedingungen, da sie im Vergleich mit den Kontrollen Aussagen über die Eisenstoffwechsellaage und Resorptionsquote machen können.

B. Literatur

1. Resorption

Das mit der Nahrung aufgenommene Eisen wird im Magen aus seinen Komplexen gelöst und zum Fe^{II} reduziert (86), um dann von den Mukosazellen des Magen-Darm-Traktes absorbiert zu werden. Die Resorption nimmt mit steigender Fe-Dosis zu (3, 11), wobei von geringerer Bedeutung ist, ob Ferri- oder Ferroverbindungen angeboten werden (2, 3, 27, 84). In vielen Experimenten mit radioaktiv markiertem Eisen konnte gezeigt werden, daß das Maximum der Resorption im oberen Duodenum stattfindet (12, 28), während Magen (39, 85) und distale Duodenalabschnitte (12, 89) relativ wenig Eisen aufnehmen. Insgesamt werden unter normalen Verhältnissen aber nur 5-10% des mit der Nahrung angebotenen Eisens resorbiert (78).

Eine gesteigerte Resorption wird

1. bei Eisenmangel des Organismus (2, 3, 10, 21, 29, 32)
2. bei gesteigerter Erythropoese (10, 29, 80)
3. bei Hypoxie (23, 62, 81, 88)
4. bei gleichzeitiger Gabe von reduzierenden Substanzen (10, 27, 32, 38) oder Aminosäuren (38, 51) und
5. bei Infekten (44) gefunden.

Verfügt der Organismus über große Eisendepots, so ist die Resorptionsquote erniedrigt (10, 18, 32); ferner ist die Resorption

1. bei Überfütterung mit Phosphat (43)
2. bei Proteinmangel (50)
3. bei Störung der Darmflora durch Antibiotika (32, 82)

gegenüber der Norm herabgesetzt.

In neuester Zeit lernte man, zwei Formen der Fe-Resorption zu unterscheiden, wobei das Fe^{II} im einen Fall an Aminosäuren (Glycin und Serin) gebunden ist, im anderen Fall an ein nicht-Ferritin-Protein, wobei dann aber der Resorptionsvorgang langsamer abläuft (13).

Je nach Bedarf und Fe-Stoffwechsellage des Organismus geben die Mukosazellen des Magen-Darm-Traktes ihr Eisen als Fe^{III} an das Transferrin, ein eisenbindendes Protein des Serums ab (90). Das in den Mukosazellen verbleibende Fe wird mit diesen im Verlaufe ihrer physiologischen Mauserung später in das Darmlumen abgestoßen und ausgeschieden (20.). Die von Granick aufgestellte Theorie eines Mukosablockes (36, 37) gewinnt dadurch

vielleicht wieder an Bedeutung. Sie scheint sich jedoch nur im Hinblick auf die Absorption des Fe durch die Darmzelle zu bestätigen, während die Weitergabe des Eisens an das Transferrin anderen Regulationsmechanismen untergeordnet sein dürfte.

2. Eisenstoffwechsel der Leber

Die Leber nimmt im Kreislauf des Eisens eine zentrale, regulierende Stellung ein. Das im Darm resorbierte Nahrungs-eisen wird ihr ebenso wie das aus dem Erythrozytenabbau in der Milz freiwerdende Hb-Eisen über die V. porta zugeführt (65). Vom gesamten Eisen des Organismus, d.h. ca. 5,5g, enthält die Leber 15% (36); davon liegen wiederum 70-90% als Speichereisen oder Ferritin vor (14, 24). Das im Transferrinkomplex des Plasmas dreiwertig gebundene Fe wird vor Eintritt in die Leberzelle aus dieser Verbindung gelöst und zum Fe^{II} reduziert. Die Fe-Aufnahme in die Zelle ist eine Funktion der Zeit (73) und hängt sowohl von einem pH wie auch einem Temperaturoptimum ab (75). Dieser Vorgang ist von einer intakten Zellmembran (75) und von der Anwesenheit respiratorischer Energie (6) unabhängig. Die gleichzeitige Anwesenheit von Sulfhydrylgruppen behindert eine Eisenaufnahme durch die Zelle (74). Nach Eintritt in die Zelle läßt sich das Eisen zuerst intranuklear nachweisen, später dann aber hauptsächlich im Cytoplasma darstellen (5, 66). Apoferritin, das jetzt wieder III-wertige Fe in seine Kristallgitter einschließt und so Ferritin bildet, gilt als Fe-Acceptor der Zelle -

Der Eisengehalt des Ferritins beträgt 20-24% (63). Ein geringer Teil davon liegt allerdings auch als Ferro-Eisen vor (58). Reduzierende Substanzen (Ascorbinsäure) und Sulfhydrylgruppen (Cystein, Gluthation) erhöhen den Anteil des Ferro-Eisens. Dieses II-wertige Eisen kann aus der Zelle austreten und im Plasma vom Transferrin gebunden werden. Bei der Ferritinsynthese in der Zelle sind energieliefernde Phosphatverbindungen (ATP) notwendig (60). Ebenso steigert Tyroxingabe den Aufbau dieser Depoteisenform (60).

Wird der Leber mehr Eisen angeboten, als sie in Apoferritin einzubauen vermag oder ist die Apoferritinsynthese durch Eiweißmangel oder Enzymstörungen behindert, so kann das Eisen als Siderin, der zweiten Form eines körpereigenen Depoteisens, abgelagert werden (77). Das Siderin ist in der Lage, eine größere Menge Fe zu binden als das Ferritin, nämlich 29-36% (8) oder 29-39% (7). Das in diesem Komplex als Ferrioxhydrat vorliegende Fe ist einer neuerlichen Verwendung durch den Organismus zugänglich (52) wobei es jedoch gegenüber dem Ferritin weit zurücktritt. Ein Austausch des Eisenanteils zwischen Ferritin und Siderin ist möglich. Im Alter verschiebt sich das Verhältnis von Ferritin und Siderin zugunsten des letzteren (70).

Eisenkomplexe, die i. v., i. m. oder intraperitoneal injiziert werden, sind nach kurzer Zeit in den Makrophagen des RES zu finden (66). Ein Teil des Eisens wurde bereits nach 24 h als Ferritin in der Leber gefunden. Andere Untersucher (59) fanden bei intraperitonealer Injektion nach 48 h 20% der Dosis in der Leber und davon wiederum 50% als Siderin, die andere Hälfte in der Ferritinform. Eine Stimulierung des RES durch E.-Coli-Injektionen führte zur Vergrößerung des Siderinanteiles (80). Wird andererseits das RES mit Evans blue (80) oder Radiogold (48) blockiert, so resultiert daraus eine deutlich verlängerte Plasma-Eisen-Clearance mit erhöhtem Serum-Eisen-Spiegel.

Ein gesteigerter Fe-Bedarf, wie bei Wachstum, Blutverlust oder Schwangerschaft, veranlaßt die Leber, ihr Depoteisen in benötigter Menge abzugeben. Gleichzeitig setzt aber über einen noch nicht geklärten Mechanismus eine vermehrte Fe-Resorption aus dem Darm ein (58).

Nicht nur die täglichen Eisenverluste des Organismus in Faeces, Urin und Schweiß sind wegen der geringen Mengen ohne Bedeutung für den Eisenhaushalt (25, 45), sondern auch die Eisenausscheidung der Leber in die Galle (41) kann unberücksichtigt bleiben.

In Bezug auf den Eisenstoffwechsel der Ratte sei noch besonders erwähnt, daß schon unter normalen Verhältnissen Siderin in den Kupffer'schen Sternzellen gefunden wird. Weibliche Tiere verfügen über ein größeres Eisendepot als männliche (47), während im Verhältnis von Ferritin zu Siderin in der Leber keine Geschlechtsunterschiede festzustellen waren; es wurden Werte von 77/23% und 73/27% gefunden.

3. Eisenstoffwechsel bei Leberfunktionsstörungen

Einige Funktionsstörungen der Leber äußern sich unter anderem in typischen Veränderungen des Eisenstoffwechsels. So ist bei akuter Hepatitis der Serumeisenspiegel deutlich erhöht (15, 57, 68), wobei jedoch noch keine Einigkeit darüber zu bestehen scheint, ob dies die Folge einer regulativen Eisensfreisetzung aus der Leber darstellt oder ob das entzündete Organ vorübergehend die Fähigkeit verliert, das ihr zugeführte Eisen zu retinieren. Akute Leberdysbiose und experimentelle Leberschädigung mit CCl_4 führen zu einem ähnlichen Anstieg des Serumeisens (48). Dagegen finden sich bei der Lebercirrhose keine charakteristischen Abläufe der Störungen des Serum-Fe-Spiegels (91).

Bei der Interpretation histologischer Eisenuntersuchungen muß man das Verhalten des mesenchymalen Gewebes mit den Zellen des RES aus funktionellen Gründen von dem der Leberparenchymzellen trennen. Chronische Kupfervergiftung (2, 3), mangelhafte, vor allem eiweißarme Ernährung (3, 11) oder eine

des Pankreas etwa auf Grund von Unterernährung (3) führen zu einer verstärkten Siderinablagerung in den Zellen des RES oder des Leberparenchyms. Die zuweilen bei der Lebercirrhose zu beobachtende Siderose des RES weist auf eine entzündliche Komponente dieses Krankheitsbildes mit einer Aktivierung des retikuloendothelialen Systems hin. Bei einem akuten unphysiologisch großem Eisenangebot als Folge einer intravenösen Fe-Belastung, einer Transfusion oder einer starken Hämolyse wird das überschüssige Fe ebenfalls in den Phagozyten des RES vorübergehend als Siderin abgelagert, teilweise aber auch an benachbarte Parenchymzellen abgegeben. Obgleich die Leber unter solchen Verhältnissen das zehnfache ihres normalen Eisengehaltes speichern kann, kommt es jedoch zu keinen Funktionsstörungen.

Werden im Zusammenhang mit einer Lebercirrhose oder anderen Krankheitsabläufen wie z.B. auch bei perniziöser oder sideroachrestischer Anaemie Siderinablagerungen in den Leberparenchymzellen gefunden, so ist darin ein pathologischer Stoffwechselablauf in der Zelle selbst zu sehen. Diese Erscheinung kann nicht nur auf einen Apoferritinmangel zurückgeführt werden.

Die ausgedehnte Eisenspeicherung im Leberparenchym bei Hämochromatose ist in ihrer Aetiologie noch nicht geklärt; neben der Resorptionsstörung mit vermehrter enteraler Eisenaufnahme muß wohl auch noch eine Zellfunktionsstörung in der Leber selbst angenommen werden.

4. Eisenstoffwechsel der Leber bei Hypoxie

Bevor speziell auf die Veränderungen des Eisenstoffwechsels der Leber unter exogenem oder endogenem Sauerstoffmangel eingegangen wird, seien kurz die allgemeinen Reaktionen dieses Organs auf O_2 -Defizit geschildert.

Unter Hypoxie versteht man ein mangelndes Sauerstoffangebot am Ort der Stoffwechselreaktionen in der Zelle. Dieser Zustand kann als Folge einer Verminderung des atmosphärischen O_2 -Partialdruckes, einer ungenügenden Sauerstoffsättigung des Blutes oder einer Hemmung der Oxydationsfermente auftreten. Die Leber ist zwar im Vergleich zu anderen Organen nicht im selben Ausmaß gegen einen akuten Sauerstoffmangel empfindlich (1), sie reagiert aber doch schnell mit Änderungen ihrer Stoffwechselfunktionen und schließlich auch mit histologisch darstellbaren Folgen.

Akuter oder chronischer Sauerstoffmangel äußert sich zuerst in Störungen des Fermentmusters. Die Aktivität der Succinodehydrogenasen (22, 71) ist ebenso wie die der Adenosinphosphatase erhöht, wobei gleichzeitig eine Zunahme der DNS gefunden wird (71). Zunehmende Sauerstoffnot führt nun zu einer

Veränderung der Lebereiweiße und einer Beeinträchtigung der Bilirubinausscheidung (4, 34). Daneben treten Störungen im Fettstoffwechsel mit Anstieg der Azetonkörper auf (92). Der Glykogengehalt der hypoxischen Leber nimmt während dieses pathologischen Zustandes stetig ab (16). Schließlich kommt es durch eine Erhöhung der Membranpermeabilität zu einem Austritt von Enzymen in das Blut (46). Bei absoluter Anoxie wurde eine starke Wasseraufnahme der Leberparenchymzelle beobachtet (35) und als Folge eines gestörten Na-Umsatzes gedeutet. Die histologische Untersuchung einer hypoxischen Leber zeigt als erstes einen Schwund des scholligen Glykogens (69). Chronischer Sauerstoffmangel führt dann zu fettiger Degeneration mit zentraler Koagulationsnekrose und zelliger Dissoziation (1, 54, 56). Bei extremer, akuter Hypoxie erhält man das Bild einer hydropischen Degeneration der Leberzellen, deren Merkmale eine Auflockerung des Cytoplasmas und Vakuolenbildung sind (1, 69, 83). In diesen Bläschen ließen sich weder Lipide noch Glykogen oder azidophile Substanzen nachweisen, so daß es sich bei deren Inhalt hauptsächlich um Wasser handeln dürfte.

Die bekannten Reaktionen der Leber auf Sauerstoffmangel, wie sie oben zusammengestellt wurden, machen es in ihren Auswirkungen auf allgemeine Stoffwechselabläufe wahrscheinlich, daß der Eisenstoffwechsel der Leber nicht unbeeinflusst bleibt. Als erstes wurde erkannt, daß ein allgemein den Organismus treffender Sauerstoffmangel in der Leber einen gesteigerten Fe-Umsatz mit verkürzter Eisen-Clearance zur Folge hat (33, 53), wobei sie entsprechend dem Bedarf der unter Hypoxie stimulierten Erythropoese im Knochenmark ihr Depot-eisen abgibt (55). Zum anderen ist unter der gleichen Situation das auf Grund der erhöhten Resorption aus dem Darm anfallende Eisen zu verwerten und weiterzuleiten, ein Vorgang, der mit Fe^{59} an der vergrößerten Einbaurate in die Erythrozyten gezeigt werden konnte (53). Dieser beschleunigte Eisenumsatz kam auch experimentell zum Ausdruck, wenn die Leber hypoxischer, nicht anämischer Tiere nur 11,5% der nach oraler Eisenbelastung resorbierten Menge speicherte, während bei den Kontrollen unter normalem O_2 -Angebot der Wert 22,7% betrug (18). In ähnlichem Sinne fand ein anderer Untersucher, der anämischen Mäusen bei Sauerstoffmangel oral Eisen applizierte und ihnen anschließend markiertes Fe^{59} injizierte, daß trotz größerer Retikulozytenzahl die Einbaurate dieses Fe^{59} im Vergleich mit anämischen Versuchstieren, die bei Normalatmosphäre lebten, verringert war (62), d.h., daß bereits die orale Zufuhr ein gesteigertes, ausreichendes Eisenangebot für die Erythropoese darstellt hat, so daß das später injizierte Fe^{59} einmal nicht mehr benötigt wurde, zum anderen aber auch viel langsamer - wegen der Hypoxie - in der Leber umgesetzt wurde. Zu einem bemerkenswerten Ergebnis, daß nämlich nicht nur die gesteigerte Erythropoese für die vermehrte Fe-Resorption verantwortlich

ist, kommt ein Untersucher, der nach Störung des blutbildenden Systems durch Sr^{89} -Bestrahlung und Splenektomie trotzdem eine vergrößerte Eisenaufnahme bei Hypoxie findet (61), obwohl anzunehmen war, daß Knochenmark und Milz durch diese Manipulationen als Bedarfstellen und Regulatoren ausgefallen waren.

Der Eisenstoffwechsel in der Leberzelle selbst dürfte nach bisherigen Beobachtungen durch eine Hypoxidose wenig gestört werden, wenngleich sich auch der Regulationsmechanismus zu ändern scheint. So konnte z.B. bewiesen werden, daß für die Fe-Aufnahme in die Zelle die respiratorische Energie nicht unabdinglich ist (6). Es kommt in diesem Fall zwar nicht zur Bildung von Ferritin, aber das Eisen scheint von Nukleinsäuren gebunden zu werden, da es zuerst im Zellkern sichtbar wird (6). Ähnliches läßt ein anderes Experiment erwarten, bei dem unter Hypoxie wohl eine Zunahme des Fe-Gehaltes der ganzen Leber festgestellt wurde, dabei aber der Anteil des Ferritins verringert war, da ja zu dessen Synthese Energie in Form von ATP notwendig ist (59). Im Gegensatz zu dieser "atypischen" Fe-Aufnahme unter Hypoxie und damit bei ATP-Mangel wurde andererseits eine verstärkte Freisetzung von Eisen aus der Leberzelle unter O_2 -Mangel beobachtet (74), wofür auch wiederum die Zunahme der Ferro-Fraktion des Ferritins bei Hypoxie sprechen würde (58). So ließen Hunde, deren Lebern einem Blutdruckabfall ausgesetzt wurden, einen Anstieg des Serumeisens erkennen (58). Aus diesen Beobachtungen muß man schließen, daß der erhöhte Eisenumsatz bei Hypoxie allein über die Leber bewirkt wird. Es sei am Rande vermerkt, daß die Milzentfernung bei den oben erwähnten Hundeversuchen das Ergebnis nicht beeinflusste. Ein anderer Untersucher diskutiert dagegen diesen größeren Transferrinwert bei Höheng Aufenthalt im Zusammenhang mit einem vermehrten Abbau von wenig resistenten Erythrozyten (33).

Andere, allerdings gegenüber physiologischen Verhältnissen sehr einschneidende Experimente rücken wiederum die Leber in den Vordergrund, denn eine histo-toxische Hypoxidose dieses Organs durch CCl_4 -, KCN- oder Malonsäuregaben führte zu einer massiveren Störung des Eisenstoffwechsels, die sich in einer verlängerten Plasma-Eisen-Clearence und in einem verminderten Plasma-Iron-Turnover äußerte (49).

Die hier zusammengetragenen Ergebnisse des Lebereisenstoffwechsels unter Sauerstoffmangel lassen es offen, ob neben der Entspeicherung der Leber von Ferritineisen zugunsten des Transporteisens auch ein Übergang im Siderin vorkommt. Die klinischen Beobachtungen an Leberstanzzyllindern von hypoxämischen Patienten (Kautzsch, E. Therap. Umschau 18, 4:139 (1961)) lassen an diese Möglichkeit denken.

C. Eigene Untersuchungen

I. Versuchsanordnung

Sämtliche Untersuchungen wurden an männlichen Albinoratten durchgeführt. Die Versuchstiere stammten aus einer Inzucht des Stammes Sprague-Dawley-Strain. Sie wogen zwischen 230 und 300 g und hatten ein Alter von 15 - 20 Wochen. Die Tiere wurden in Holzkäfigen mit je 10 Ratten gehalten und mit Semmeln ($800 \mu\text{Fe}/100\text{g}$), grünem Salat ($500 \mu\text{Fe}/100\text{g}$) und Leitungswasser ($5 \mu\text{Fe}/100\text{g}$) gefüttert bzw. getränkt.

Folgender Untersuchungsgang wurde festgelegt:

Es wurden der Serumeisenspiegel und gleichzeitig histochemisch die Siderinspeicherung in Duodenalschleimhaut, Leber und Milz bestimmt. Diese Untersuchungen erfolgten jeweils mit und ohne orale Eisenbelastung der Versuchstiere.

In der ersten Serie wurde dieser Untersuchungsgang bei normalen Luftverhältnissen durchgeführt und diente zur Kontrolle und Ausgangsbefund.

In einer zweiten Serie wurden die genannten Versuchsbedingungen durch einen vorausgehenden dreistündigen Höhengenaufenthalt der Tiere in einer Unterdruckkammer erweitert. Die Auswirkung eines fünfständigen Sauerstoffmangels auf das Serumeisen und die Siderinverteilung in Duodenum, Leber und Milz von eisenunbelasteten Tieren sollte eine 5. Gruppe zeigen.

Die 59 zu den Versuchen verwendeten Ratten, deren Gesundheit sich bis auf eine Ausnahme, sie wurde von der Auswertung ausgeschlossen, bei der Sektion bestätigte, wurden somit in folgende fünf Gruppen aufgeteilt:

- I. 13 Kontrolltiere, keine Fe-Belastung, Normalatmosphäre
- II. 13 Tiere, Fe-Belastung, Normalatmosphäre
- III. 11 Tiere, keine Fe-Belastung, 3h Hypoxie entsprechend 7400 ü. M.
- IV. 11 Tiere, Fe-Belastung, 3h Hypoxie (s.o.)
- V. 10 Tiere, keine Fe-Belastung, 5h Hypoxie (s.o.)

Sämtliche Versuche wurden am Vormittag durchgeführt. Die mit Äther narkotisierte Ratte wurde gewogen und anschließend auf dem Rücken liegend auf ein Holzbrett geschnallt. Von der Bauchmitte ausgehend wurde das Fell beidseitig bis in die Achselhöhlen eingeschnitten und als dreieckiger Lappen nach oben geklappt. Die nun freiliegenden muskulären Anteile der Bauchdecke wurden durchgeschnitten und dann vom Bauchraum aus der Rippenbogen am Zwerchfellansatz durchtrennt. Dadurch entstand ein Pneumothorax, so daß die Lungen kollabierten und es möglich war, den Brustraum beidseitig in der vorderen Axillarlínie zu öffnen, ohne die Pleura visceralis zu verletzen. Jetzt wurde dieses

freie Stück der vorderen Brustwand von seinen Verbindungen am Zwerchfell und Mediastinum gelöst und soweit angehoben, bis das Herz gut sichtbar war. Von der Herzspitze aus gegen seine Basis gerichtet wurde der linke Ventrikel punktiert und jedem Versuchstier mit einer Ganzglasspritze mit innenpolierter V2A Flügelkanüle 5 ccm Blut entnommen, so daß mindestens 2 ccm Serum für eine Doppelbestimmung des Eisenspiegels zur Verfügung standen. Das Blut wurde in eisensterile Reagenzgläser gefüllt und alsbald das Serum abzentrifugiert. Bei einigen Ausnahmen (12 Tiere) konnte diese Untersuchung jedoch nicht durchgeführt werden, da die Blutproben trotz rascher Verarbeitung deutliche Zeichen einer Hämolyse erkennen ließen.

Nach Beendigung des Versuches wurde die Spritze mit Wasser gespült und mit den übrigen Glassachen 24 Stunden in HNO_3 eingelegt, um sie eisenfrei zu machen.

Von Leber, Milz und oberem Duodenum jeden Tieres wurden anschließend Proben entnommen und je in Gläschen mit 10%igem Formalin gelegt. Das Verhältnis von Lösung zu Sektionsgut verhielt sich dabei ungefähr wie 9:1. Nach 2 - 3 Stunden wurden die schon leicht fixierten Präparate in 2 - 3 mm dicke Stückchen geschnitten, die dann wieder in frischem Formalin aufbewahrt wurden, bis sie zur histologischen Untersuchung gebraucht wurden.

Die narkotisierten Tiere sind an den bei der Punktion erlittenen Blutverlusten vor oder während der Sektion eingegangen.

II. Methode

a) Serumeisenbestimmung

Die Serumeisenwerte wurden mit Hilfe der Kolorimetrie bestimmt. Das dafür benutzte Photometer war das von der Firma Carl Zeiss hergestellte "Elko III". Für die Untersuchungen an diesem Gerät wurde ein S-Filter, $\lambda_{\text{max}}^{530}$ (Typenbezeichnung: S 53 E) und Filterschwerpunkt bei $m\mu$, verwendet. Die für die Testlösung bestimmten Küvetten hatten ein Fassungsvermögen von 4,5 ccm bei einer Schichtlänge von 1,002 cm.

Um bei dieser Methode, der Kolorimetrie, die am Photometer abgelesenen Extinktionen in die entsprechenden Serumeisenwerte umrechnen zu können, bedarf es eines Faktors, der sich aus einer speziell für die jeweilige Versuchreihe aufgestellten Eichkurve errechnen läßt. Das Ergebnis gibt den Serum-eisenspiegel in % an.

Diese gerade erwähnte Eichkurve muß in jedem Fall vom Untersucher mit dem

verwendeten Photometer und gleichen Küvetten mittels einer Stammlösung aufgestellt werden. Für diese Versuche wurden vier Fe-Lösungen von 50 $\mu\%$, 100 $\mu\%$, 200 $\mu\%$ und 300 $\mu\%$ und eine Kontrolle mit Aqua bidest. verwendet. Die Lösungen wurden dann, wie später beim Serum beschrieben, aufgearbeitet und abschließend im Photometer ihre Extinktionen gemessen. Die erhaltenen Werte wurden auf Millimeterpapier übertragen. Mit den fünf Punkten ließ sich eine Eichkurve zeichnen. Dabei gab die Abszisse die Fe-Werte in $\mu\%$ und die Ordinate die Extinktionen an. Es war notwendig, mehrere Eichkurven anzufertigen, da die ersten Ergebnisse durch anfängliche Pipettierfehler ungenau wurden. Aus fünf gut übereinstimmenden Kurven wurden die Mittelwerte errechnet und auf die endgültige Eichkurve, die eine Gerade darstellte, übertragen. Damit ließ sich ein Faktor errechnen, dessen Produkt mit jeder Extinktion den entsprechenden Serumeisenwert in $\mu\%$ ergab.

Die herkömmlichen Methoden zur Bestimmung des Serumeisenspiegels für die klinische Diagnostik arbeiten meistens mit 2 ml bis 4 ml Serum. Um aber bei den hier beschriebenen Untersuchungen auch Doppelbestimmungen machen zu können, wurde die von P. D., H. Rosemund, Zürich, abgewandelte Methode der Eisenbestimmung nach Heilmeyer und Plötner übernommen, die mit 1 ml Serum ausgeführt wird. Trotz der entsprechenden Verdünnung während des Untersuchungsganges erwies sie sich im Vergleich mit der in der Klinik angewandten Routinemethode der Eisenbestimmung (Heilmeyer und Plötner) als zuverlässig und genau.

Im folgenden sie die Methode kurz beschrieben:

Durch fünf Minuten langes Zentrifugieren bei ca. 2000 U/min. und anschließend 10 min. langes bei 6000 U/min. wurde das Serum von den festen Bestandteilen des Blutes getrennt.

- I. 1 ml Serum mit
- II. 0,50 ml Salzsäure (18%ig) versetzen. Das Eisen wird aus dem Komplex gelöst und ionisiert. 20 Min. stehenlassen. Dann Zugabe von
- III. 1,50 ml Trichloressigsäure (10%ig). Das Eiweiß wird denaturiert und gefällt. Nach 10 Min. Stehenlassen
- IV. 20 Minuten zentrifugieren bei hohen Touren, ca. 6000 U/min.
- V. 2,00 ml klares Zentrifugat werden abpipettiert und mit
- VI. 2 Tropfen frisch bereiteter Hydrochinonlösung (4%ig) versetzt. Hydrochinon reduziert das Eisen. Sofort anschließend Zugabe von
- VII. 2,50 ml Eisenreagenz (120 mg 4,7-Diphenyl - 1,10 Phenanthrolin (C_6H_5)₂ $C_{12}H_6N_2$ in 650 ml n-Propanol gelöst und mit

200 ml Na-acetatpufferlösung und 80 ml conc.
Ammoniak gemischt.) Nach mindestens 20 Min.
langem Stehenlassen
VIII. Kolorimetrieren.

Die bei der Fe-Bestimmung benutzten Geräte, d. h. Pipetten, Reagenzgläser, Büretten usw., müssen absolut sauber und eisenfrei sein. Schon geringste Verunreinigungen verursachen bei der Dimension $\gamma\%$ große Fehler. Die Glassachen werden 24 Std. in konz. Salpetersäure (HNO_3) eingelegt, dann mit eisenfreiem Aqua bidest. gespült und im Heißluftschrank getrocknet. Im Labor sind die Glassachen staubdicht zu verwahren. Auch bei den Reagenzien ist auf Eisenfreiheit zu achten.

b) Eisenbelastungsversuch

Für den oralen Eisenbelastungsversuch wurde eine 45%ige Lösung von Ferricitratnatrium in H_2O (Firma Nattermann & Cie) verwendet. Wegen der sehr hohen Ausgangskonzentration von 150 mg Fe/ml wurde die Lösung mit Aqua bidest. verdünnt, bis ein günstiges Verhältnis von 25 mg Fe/ml erreicht war. Jedes Tier erhielt pro kg Körpergewicht 100 mg Fe, oder pro 10 g 0,04 ml der verdünnten Fe-Lösung.

Die frisch zubereitete Mischung wurde in einer 5 ccm Rekordspritze aufgezogen, über deren Nadel die ca. 15 cm lange Spitze eines Uretherenkatheters der Größe 8 gesteckt war. Von der Verwendung einer Metallsonde wurde abgesehen, da hierbei die Gefahr einer mechanischen Verletzung des Rachens oder des Oesophagus besteht. Nun wurde das zum Versuch bestimmte Tier mit Äther in einen oberflächlichen Schlaf versetzt und gewogen. Anschließend wurde es mit der Hand am Nacken gefaßt, der Kopf zurückgezogen und unter der Assistenz einer Hilfsperson der Katheter vorsichtig die Rachenhinterwand entlangleitend in den Oesophagus eingeführt. Ein Hindernis nach ca. 10 cm zeigte, daß der Magen erreicht war. Das Tier erhielt nun die seinem Gewicht entsprechende Eisendosis, der bei 250 g 1 ml der Lösung entsprach. Ein versehentliches Sondieren der Trachea wurde nach ca. 4 cm sofort an dem Widerstand durch die Bifurkation bemerkt.

Bei der Sektion der Tiere wurde nicht beobachtet, daß je der Oesophagus oder der Magen perforiert wurde und die Fe-Lösung in das Mediastinum oder die Bauchhöhle austrat.

c) Siderinnachweis

Für den histochemischen Siderinnachweis wurden pro Tier je zwei Organproben aus Leber, Milz und oberem Duodenum entnommen. Die gebräuchlichste Methode Siderin in mikroskopischen Schnitten nachzuweisen, ist die Färbung nach Turnbull (72). Dabei wird das III-wertige Eisen des Siderins durch Ammoniumsulfid zu FeS reduziert. Dieses kann dann mit Ferricyankalium reagieren. Der entstehende Komplex ist leuchtend blau gefärbt. Die Zellkerne stellen sich bei dieser Methode rot dar.

Bei der Auswertung der histologischen Präparate der Leber wurde nach einem Punktsystem vorgegangen, das auf S. 19 angeführt wird.

Ein System zum Siderinnachweis in den Leberparenchymzellen erübrigte sich, da bei der späteren Sichtung der Präparate kein Tier in den Parenchymzellen eine positive Eisenfärbung zeigte.

In den Schnitten von Duodenum und Milz wurde auf eine genauere quantitative Differenzierung verzichtet, da deren Befunde das Thema dieser Arbeit nur am Rande berührten und da sich unter den verschiedenen Versuchsbedingungen in den Ergebnissen der einzelnen Gruppen keine bedeutenden Unterschiede zeigten.

d) Höhenversuchsanordnung

Die Höhenversuche wurden mit Hilfe einer Unterdruckkammer durchgeführt. Das geschlossene System bestand aus Gasballastpumpe ^{x)}, Kompensation- und Tierkammer. Als Kompensationsraum diente eine stählerne Kammer mit ca. 140 l Inhalt, während als Tierkammer ein unten offener runder Glaszylinder von 30 cm Durchmesser und ca. 16 l Inhalt diente. So war es möglich, die Tiere während des Versuches in ihrem Verhalten zu beobachten. Den Boden der Tierkammer bildete eine mit Ventilen versehene Eisenplatte, die durch Gummidichtung mit dem Glaszylinder luftundurchlässig verbunden war. Ein mit dem Unterdruckkammersystem verbundenes Barometer zeigte die jeweilige Versuchshöhe an. Die Pumpe war an den Kompensationsraum angeschlossen, so daß sich der absinkende Luftdruck zuerst hier auswirkte und dann erst in der Tierkammer. Dazu hatte diese Anordnung den Vorteil, daß plötzliche Druckschwankungen beim Anstellen der Pumpe oder beim Öffnen des Einlaßventils aufgefangen wurden.

^{x)} Zur Herstellung des Unterdruckes verwandte ich eine Gasballastpumpe Typ S 2 der Firma Leybold, Köln Bayental. Bei einer Motorleistung von 250 Watt und 500 U/min. betrug die Pumpleistung $2\text{m}^3/\text{h}$ oder 0,56 l/sec.

Jeweils bei einem Versuchsgang wurden 3 Ratten einer Gruppe in die Kammer gesetzt. Dort fanden sie ein Gefäß mit Leitungswasser und etwas Weißbrot, aber es wurde nicht beobachtet, daß die Tiere während des Höhenaufenthaltes Nahrung zu sich nahmen. Nachdem die Ventile geschlossen waren, wurde mit Einschalten der Pumpe der Versuch begonnen. Im Verlauf von 15 Min. mit zwei 5-minütigen Pausen in ca. 2500 m und 5000 m Höhe erreichte der Druck in den Kammern einen Wert, der einer Höhe von 7400 über dem Meere entsprach. Bei Berücksichtigung der Lage Münchens als Versuchsort, betrug der absolute Aufstieg 6850 m. Dieser Höhendifferenz entspricht ein Druckabfall von 421 mm Hg = Torr, das heißt, daß der Druck von 711 Torr (München) auf 290 Torr absank. Bei einem konstanten O_2 - Partialdruck von 20,95% des atmosphärischen Druckes bedeutet das eine Verringerung des $P - O_2$ von 149 mm Hg auf ca. 61 mm Hg. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß der $P - O_2$ in den Alveolen, der bei 760 mm Hg 15% = 103 mm Hg beträgt, bei wachsendem Unterdruck nicht linear abnimmt, sondern schneller absinkt als der $P - O_2$ der Atmosphäre (42). So beträgt der O_2 - Druck in den Alveolen bei 7000 m Höhe nur noch 30 mm Hg.

Der Verbindungsschlauch zwischen Kompensationsraum und Tierkammer war so eng, daß er wohl einen Druckausgleich jedoch keinen Gasaustausch zwischen den beiden Räumen zuließ. Da andererseits der Sauerstoff des 16 ltr. fassenden Glaszylinders für die Dauer des Versuches nicht ausgereicht hätte, war es nötig, das System in 3/4 stündigen Abständen mit Luft durchzuwaschen. Hierzu wurde die Pumpe angestellt und dann an der Tierkammer das Ventil so weit geöffnet, daß die einströmende Luft ungefähr jener aus dem Kompensationsraum abgesaugten entsprach. Auf diese Weise war es möglich, das mit CO_2 angereicherte Luftgemisch des Glaszylinders durch O_2 - haltigere Außenluft zu ersetzen. Mit Hilfe des Barometers ließ sich der Vorgang kontrollieren, so daß keine bedeutenden Druckschwankungen auftraten. Günstiger wäre es gewesen, durch dauerndes Absaugen aus der Kammer und gleichzeitiges Einlassen von Frischluft einen fließenden Unterdruck herzustellen. Das war auf Grund der zur Verfügung stehenden technischen Voraussetzungen jedoch nicht möglich.

Die Tiere verhielten sich während des Versuchs ruhig und machten einen geradezu apathischen Eindruck. Sonst war lediglich eine Zunahme der Atemfrequenz festzustellen, und einige Tiere ließen eine geringe Protrusio bulbi erkennen.

Am Ende des Höhenversuches, das durch Öffnen des Einlaßventils eingeleitet wurde, kehrte die Lebhaftigkeit der Tiere schnell zurück. Diesen wurde dann anschließend auf die oben beschriebene Weise Blut und Organproben entnommen.

Die Höhenversuche wurden in drei Serien durchgeführt, und zwar lebten die Tiere der Gruppe III drei Stunden unter hypoxischen Verhältnissen, die der Gruppe V fünf Stunden, während die Tiere der IV. Gruppe vor ihrem dreistündigen Höhengaufenthalt noch oral mit einer Eisendosis von 100 mg/kg Körpergewicht belastet worden waren.

D. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

Untersucht wurden bei 58 weißen Ratten der Serumeisenspiegel und die Siderinablagerungen in Leber, Milz und oberem Duodenum. An Hand von Tabellen werden die einzelnen Gruppen aufgeführt und die Befunde beschrieben. Die wechselnden Versuchsbedingungen sind noch einmal aus der folgenden Aufstellung zu ersehen:

- I. Gruppe 13 Kontrolltiere, keine Fe-Belastung, Normalatmosphäre
- II. Gruppe 13 Tiere, Fe-Belastung bei Normalatmosphäre
- III. Gruppe 11 Tiere, keine Fe-Belastung, 3 h Hypoxie entsprechend 7400 m ü. M.
- IV. Gruppe 11 Tiere, 3 h Hypoxie s. o. nach oraler Fe-Belastung
- V. Gruppe 10 Tiere, keine Fe-Belastung, 5h Hypoxie s. o.

Die Auswertung der histologischen Präparate erfolgte nach einem Punktsystem, das folgende Einteilung zuließ:

- . = 0 Spuren in wenigen Kupffer'schen Sternzellen
- + = 1 Siderin in einzelnen Sternzellen
- ++ = 2 deutliche Sideringranula in mehreren Sternzellen
- +++ = 3 reichlich Siderin in den K.-Sternzellen

Es darf vorausgenommen werden, daß in keinem der Fälle aller fünf Gruppen Siderineisen in den Parenchymzellen der Leber nachweisbar war. Die Siderinablagerungen in der Darmschleimhaut und der Milz wurden nicht in die Tabellen aufgenommen, da hier die Veränderungen unter den verschiedenen Versuchsbedingungen histologisch nur grob zu erfassen waren und zudem die eigene Fragestellung lediglich am Rande berührten.

Gruppe I (Kontrolltiere ohne Fe-Belastung):

Tier No.	Gewicht in g	Serum-Fe in %	Siderin i. d. K.-Sternzellen
1	255	106	--
2	245	71	++
3	250	113	.
4	300	174	.
5	290	152	.
6	300	214	+
7	270	105	+
8	250	157	.
9	260	158	+

Forts. Gruppe I

Tier No.	Gewicht in g	Serum-Fe in %	Siderin i. d. K. -Sternzellen
10	265	119	.
11	265	109	.
12	300	143	+
13	250	99	+

Für den Serumeisenspiegel der Kontrolltiere ergab sich ein Durchschnittswert von 121%. Abgesehen von zwei extrem abweichenden Werten mit 71% (No. 2) und 214% (No. 6) liegen die übrigen Ergebnisse innerhalb einer annehmbaren Streubreite.

Ergebnisse der histologischen Untersuchung:

1. Leber

- a) Parenchym : siderinfrei
- b) Mesenchymzellen des Glisson'schen Dreieckes; bei allen Tieren deutliche, wenn auch diskrete Siderinablagerungen.
- c) Kupffer'sche Sternzellen: 6 Tiere zeigten eindeutige Sideringranula in mehreren Zellen; bei den restlichen 7 Tieren war das Siderin jedoch nur in so geringen Spuren sichtbar, daß es bei der Auswertung unberücksichtigt blieb.

2. Milz

In der Milz fanden sich ausgeprägte Siderinablagerungen, so daß der histologische Schnitt schon beim Betrachten mit dem bloßen Auge eine blaue Tönung zeigte.

3. Darm

Bei den meisten Tieren zeigte eine leichte Blaufärbung in den Spitzen der Zotten die Anwesenheit von Siderin.

Gruppe II (Eisenbelastung unter Normalatmosphäre)

Tier No.	Gewicht in g	Serum-Fe in %	Siderin i. d. K. -Sternzellen
21	250	116	+
22	290	183	.
23	265	269	+
24	300	162	.
25	250	195	.

Forts. Gruppe II

Tier No.	Gewicht in g	Serum-Fe in $\gamma\%$	Siderin i. d. K. -Sternzellen
26	250	--	+ + +
27	270	--	+
28	250	--	+ +
29	300	--	+ +
221	250	168	+
222	250	--	+
223	275	158	+
224	270	180	+

Durch Hämolyse fielen in dieser Gruppe einige Blutproben für die Serumeisenbestimmung aus. Es ist aber trotzdem ein deutlicher Anstieg des Serumeisens nach Belastung zu erkennen. Der Durchschnittswert erreichte 196 $\gamma\%$.

Histologie:

1. Leber

- a) Parenchym: keine Ablagerung von Siderin
- b) Glisson'sches Dreieck; wie bei Gruppe I
- c) Kupffer'sche Sternzellen; nach der Fe-Belastung ist eine Zunahme der Siderinablagerungen festzustellen. Dabei imponiert die bevorzugte Eisenspeicherung in RES-Zellen, die in der Nachbarschaft einer Zentralvene liegen.

2. Milz

Gegenüber der Gruppe I findet sich eine massivere Siderinablagerung.

3. Darm

Die Spitzen der Zotten wie auch vereinzelte Abschnitte der Submukosa lassen häufiger Sideringranula erkennen als bei den Kontrolltieren.

Gruppe III (3-stündige Hypoxie ohne Eisenbelastung)

Tier No.	Gewicht in g	Serum-Fe in $\gamma\%$	Siderin in den K. -Sternzellen
30	280	168	+
31	250	113	+ + +
32	260	161	.
33	250	168	.
34	280	115	.

Forts. Gruppe III

Tier No.	Gewicht in g	Serum-Fe in $\mu\%$	Siderin in den K. -Sternzellen
35	250	147	+
36	250	--	.
37	260	170	.
38	270	231	+
39	260	152	.
331	290	--	+ + +

Das Serumeisen zeigt unter dem Einfluß des dreistündigen Sauerstoffmangels eine deutliche Erhöhung. Der Wert, der bei den Kontrollen 121 $\mu\%$ betrug ist um 37 Einheiten auf 158 $\mu\%$ gestiegen.

Histologie:

1. Leber

- Parenchym: keine Ablagerung von Siderin
- Glisson'sches Dreieck: wie bei Gruppe I
- Kupffer'sche Sternzellen: obgleich es nicht bei allen Tieren gleich stark in Erscheinung tritt, ist doch im großen ganzen gegenüber den Kontrolltieren eine Zunahme der Siderinablagerungen im RES festzustellen.

2. Milz

Unter Hypoxie zeigt sich in ähnlichem Maße wie bei der Gruppe II, die mit Fe belastet wurde, eine verstärkte Siderinspeicherung.

3. Darm

In den Spitzen der Zotten und in der Submukosa einzelner Tiere sind nur Spuren von Siderin zu erkennen.

Gruppe IV (oraler Eisenbelastungsversuch unter 3-stündiger Hypoxie)

Tier No.	Gewicht in g	Serum-Fe in $\mu\%$	Siderin in den K. -Sternzellen
40	260	--	.
41	250	465	.
42	250	216	.
43	260	420	+
44	250	399	+ +
45	250	420	.
46	265	535	.

Forts. Gruppe IV

Tier No.	Gewicht in g	Serum-Fe in $\mu\%$	Siderin in den K ₊ -Sternzellen
47	300	405	.
48	290	349	+
441	260	420	+
442	210	392	.

Die bei Hypoxie bekannte Steigerung der Eisenresorption äußert sich unter anderem eindeutig in der erheblichen Erhöhung des Serum-Fe-Spiegels, der einen Wert von durchschnittlich 402 $\mu\%$ erreicht.

Histologie:

1. Leber

- a) Parenchym: keine Siderinablagerung
- b) Glisson'sches Dreieck: wie bei Gruppe I
- c) Kupffer'sche Sternzellen: trotz der Eisenbelastung läßt sich keine vermehrte Siderinablagerung in den Zellen des RES erkennen. Sie ist sogar noch geringer als in der Gruppe III.

2. Milz

Die Eisenspeicherung der Milz ist in dieser Gruppe mit oraler Fe-Belastung unter Hypoxie gegenüber dem Verhalten aller anderen Versuchsgruppen am ausgeprägtesten.

3. Darm

Wie bei Gruppe II

Gruppe V (5-stündiger Hypoxieversuch ohne Eisenbelastung)

Tier No.	Gewicht in g	Serum-Fe in $\mu\%$	Siderin in den K ₊ -Sternzellen
50	250	--	+
51	270	211	+ +
52	270	170	+
53	250	136	+
54	300	--	+
55	250	183	.
56	250	--	+ + +
57	290	--	+ +
58	270	166	+
59	250	175	.

Der um zwei Stunden verlängerte Höhengaufenthalt zeigt im Vergleich mit der Gruppe III eine weitere Erhöhung des Serumeisenspiegels auf durchschnittlich 173,8%.

Histologie:

1. Leber

- a) Parenchym: keine Siderinablagerung
- b) Glisson'sches Dreieck: es ist gegenüber dem Befund bei den anderen Gruppen eine geringe Abnahme des Sideringehaltes der Mesenchymzellen zu erkennen.
- c) Kupffer'sche Sternzellen: die Siderinspeicherung ist gegenüber dem Verhalten der Gruppe III noch verstärkt.

2. Milz

Auch hier ist eine noch größere Eisenspeicherung als bei der Gruppe III festzustellen.

3. Darm

Wie bei Gruppe III.

E. Diskussion der Ergebnisse

1. Serumeisen

Bei der Betrachtung des Serumeisenspiegels der Kontrollgruppe fällt auf, daß beträchtliche individuelle Schwankungen dieser Ausgangswerte auftreten. Nachdem die Tiere jedoch unter gleichen Bedingungen aufgezogen wurden und zum anderen bei der Sektion keine pathologischen Befunde erhoben werden konnten, ist die Ursache hierfür nicht ohne weiteres erfindlich. Somit muß man wohl bei Ratten unter physiologischen Verhältnissen eine größere Streubreite der Serumeisenwerte annehmen als beim Menschen.

Es zeigen sich auch größere Schwankungen bei dem oralen Belastungsversuch der in Normalatmosphäre lebenden Tiere (Gruppe II) mit einem Mittelwert von 196%, während beim gesunden Menschen mit ausgeglichenem Eisenstoffwechsel unter einer oralen Eisenbelastung kein nennenswerter Anstieg des Serumeisens gegenüber dem Ausgangswert beobachtet wird. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, daß die Versuchstiere wesentlich höhere Dosen (100 mg/kg K. Gw.) Eisen erhielten als der Mensch beim üblichen Belastungsversuch (3,5 mg/kg K. Gw.). Dieser Unterschied wurde in den eigenen Versuchen bewußt erzwungen, weil im anderen Falle das angebotene Eisen nur in der Ferritinform verarbeitet worden wäre. Hier sollte aber die Ablagerung in Form des Siderins untersucht werden.

Trotz der aufgezeigten Schwankungen lassen sich die unterschiedlichen individuellen Serumeisenspiegel innerhalb der gesamten Serie auswerten, da die Mittelwerte der Gruppen signifikant von einander differieren. Der Serumeisenwert der unbelasteten Kontrollgruppe liegt im Mittel bei 121%, 3 h nach oraler Belastung mit sehr großen Eisenmengen (100 mg/kg K. Gw.) bei 196%. Demgegenüber ist der Anstieg der Serumeisenwerte unter Hypoxiebedingungen, d.h. bei Mobilisierung des körpereigenen Depoteisens nicht so ausgeprägt. Bei 3-stündigem Aufenthalt in 7400 m Höhe stieg der mittlere Eisenwert auf 158% (Gruppe III), bei 5 h Aufenthalt auf 173% (Gruppe V) an.

Wie schon andere Untersucher zeigten (23, 62, 81, 88-), reagierte auch die eigene Versuchsgruppe IV bei oraler Eisenbelastung und gleichzeitiger dreistündiger Hypoxie mit einem ungewöhnlich hohen Anstieg des Serumeisenwertes, der im Mittel 402% erreichte und den Wert der unbelasteten Kontrolltiere um das dreifache, den bei Eisenbelastung unter normaler Atmung oder die Werte unter Hypoxie ohne Belastung um das Doppelte oder wenig mehr übertraf.

Dieses Verhalten des Serumeisenspiegels kann nicht nur auf eine unter Hypoxie

gesteigerte Eisenresorption zurückgeführt werden, denn auch bei Infekten sind bekanntlich die enterale Eisenaufnahme und der Eisenumsatz erhöht, ohne daß gleichzeitig der Serumeisenspiegel ansteigt. Es müssen daneben unter Hypoxie endogene Faktoren an dem Ausschleusungsmechanismus in den Kreislauf beteiligt sein. So gibt einmal die Leber einen Teil ihres Depoteisens ab und zum anderen wird aus dem beschleunigten Erythrozytenabbau mehr Fe angeboten (55, 87).

Diese beiden letztgenannten, wesentlichen und durch Experimente bewiesenen Vorgänge der Siderokinetik unter Sauerstoffmangelatmung dürften vor allem als entscheidende Ursachen für den Anstieg des Serumeisens der Gruppen III und V anzusehen sein. Es ist kaum wahrscheinlich, daß nun auf einmal aus dem Darm ohne entsprechendes orales Angebot mehr Fe resorbiert wird.

Die Erklärung für die "Zweckmäßigkeit" dieser erhöhten Serumeisenwerte dürfte in der bei Sauerstoffmangel gesteigerten Erythropoese liegen, denn der größte Teil des mobilisierten Eisens wird bekanntlich vom Knochenmark aufgenommen und in die kernhaltigen Erythroblasten eingebaut. Allerdings ist bisher nicht bekannt, welcher übergeordnete Regulationsmechanismus die Stimulierung des Fe-Umsatzes bei Hypoxie bewirkt. Daß es das Knochenmark oder die erythropoetinproduzierende Milz allein nicht sein können, ließ sich durch ihre Ausschaltung beweisen (61). Dagegen war es in Versuchen, bei denen die Leber einer Mangeldurchblutung ausgesetzt wurde und es anschließend zu einem Anstieg des Serumeisens kam, offensichtlich, daß dieses Organ bei Sauerstoffmangel eine bedeutende Stellung in der Regulation des Eisenstoffwechsels einnimmt (58).

Faßt man die angeführten Beobachtungen über die Siderokinetik in bezug auf den Serumeisenspiegel der Ratte unter oraler Eisenbelastung mit und ohne gleichzeitige Hypoxie zusammen, so zeigt sich bei Normaltieren eine physiologische Schwankungsbreite, die jene beim gesunden Menschen übertrifft, im Durchschnitt aber bei 120 μ % liegt. 3 h nach oraler Belastung mit 100 mg/kg K. Gw. findet sich ein exzessiver Anstieg des Serumeisenspiegels auf 196 μ %. Dieser Anteil wird allein durch Mobilisierung körpereigener Eisendepots unter 3 bzw. 5-stündiger Hypoxieeinwirkung nicht erreicht. Die Mittelwerte lagen hier bei 158 bzw. 173 μ %.

Die gleiche orale Eisenbelastung mit 100 mg/kg K. Gw. unter 3 h-Hypoxie erhöht demgegenüber den Serumeisenspiegel in ganz ungewöhnlichem Maße, d. h. im Mittel auf 402 μ %, ein Wert, der sich allein durch die Summierung von enteraler Eisenaufnahme bei gleichem Angebot und gleichartiger Mobili-

sierung von Depoteisen durch Hypoxie nicht erklären läßt. Hier muß der Sauerstoffmangel sowohl die enterale Aufnahme als auch die Abgabe des Eisens aus der Leber bzw. des Eisendepots beschleunigt oder erhöht haben.

2. Darm

Verfolgt man die Siderinablagerungen in den Mukosazellen des oberen Duodenums, so zeigen sich in den einzelnen Gruppen überzufällige Unterschiede, wenngleich auch hier individuelle Schwankungen nicht auszuschließen sind. Bei der Kontrollgruppe, die lediglich "diätätisch" eingestellt war, fand sich eine geringe Eisenfärbung in den Zottenspitzen und bei 6 der 13 Tiere auch in der Submukosa. Dieser Befund zeigt an, daß neben den Eisenfraktionen, die für den Organismus sofort zur Verfügung stehen, schon unter physiologischen Verhältnissen etwas Siderin gespeichert wird. Es läßt sich daraus wenigstens für die Ratte schließen, daß mehr Eisen aus dem Nahrungsangebot resorbiert wird, als der Körper augenblicklich benötigt. Das gleiche zeigten andere Untersucher, die mit Fe^{59} nachwiesen, daß Darmzellen das ihnen mit der Nahrung angebotene Eisen wohl aufnahmen, es aber nicht an den Organismus weitergaben, da dieser keinen Bedarf dafür hatte (90). In diesen Versuchen konnte zudem nachgewiesen werden, daß das überschüssige Eisen mit dem physiologischen Verschleiß der Mukosa wieder in das Darmlumen gelangte.

Es sei noch bemerkt, daß bei den Tieren dieser Kontrollgruppe (I) mit sehr niedrigem (71 $\mu\%$) und sehr hohem Eisenspiegel (214 $\mu\%$) die Siderinablagerungen in der Darmschleimhaut jenen der anderen Tiere entsprachen. Somit besteht keine Abhängigkeit des Ausmaßes der Siderinspeicherung der Darmmukosa von der Höhe des Serumeisenspiegels.

Die Befunde in der Mukosa der Tiere der übrigen vier Gruppen weichen nicht wesentlich von denen der Kontrollgruppe ab. Lediglich bei den Ratten, die oral mit Eisen belastet wurden, unabhängig ob mit oder ohne Hypoxie, ist eine vermehrte Siderinablagerung sowohl in den Spitzen der Zotten wie auch in der Submukosa zu erkennen. Diese Beobachtung überrascht jedoch nicht, da man weiß, daß die Eisenresorption im Darm mit der Größe des Fe-Angebotes in der Nahrung steigt (3, 11). Ein Teil davon wird, wie bereits oben erwähnt, als Siderin in der Darmschleimhaut gespeichert, um, wie man annimmt, bei Bedarf seitens des Organismus mobilisiert zu werden. Verständlich ist, daß bei Gruppe III und V, die unter Hypoxiebedingung gehalten wurden, in den Darmzotten weniger Siderin nachweisbar schien als bei den übrigen Gruppen oder auch der Normalgruppe (I). Der Unterschied war aller-

dings nicht sehr groß und reichte kaum, um damit die gesteigerte Mobilisation von Speichereisen zu belegen.

Im ganzen betrachtet verwundert das vorgefundene Ausmaß der Siderinablagerungen bei dem doch recht erheblichen Eisenangebot der Versuchsanordnung. Man hätte eigentlich einerseits in Gruppe II mehr Siderin erwartet als in Gruppe IV mit Belastung unter gleichzeitiger Hypoxie und in den Gruppen III und V unter Hypoxie ohne zusätzliche Eisengabe. Diese Befunde sprechen dafür, daß der wesentliche Anteil des aufgenommenen Eisens im nicht angefärbten Ferritin oder in anderweitig gebundenem Eisen (z.B. Bindung an Aminosäuren) gesucht werden muß, unabhängig von Eisenangebot oder Hypoxie.

Die Zusammenschau der verschiedenen Siderinmengen in den Darmzotten der Tiere der einzelnen Gruppen läßt also erkennen, daß in diesem Bereich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Überführung des angebotenen Eisens in Siderin zu finden sind.

3. Milz

Wie bei allen Nagetieren enthält auch die Milz der Ratte unter physiologischen Umständen reichlich Siderin. Dabei handelt es sich aber wohl weniger um eine Depotfunktion dieses Organs, denn in Versuchen konnte nachgewiesen werden, daß es i. v. -injiziertes Erythrozyten-Eisen ^{x)} schneller aufnimmt als die Leber, es aber auch innerhalb kürzester Zeit wieder abgibt, während die Leber wesentlich länger speicherte (67). Wahrscheinlicher ist, daß das in der Milz gefundene Siderin aus dem Erythrozytenabbau stammt und hier nur kurze Zeit bis zu seiner Weiterleitung in die Leber abgelagert wird.

Bei dem einfachen Belastungsversuch der Gruppe II ist nach den vorausgegangenen Bemerkungen die vergrößerte Siderinspeicherung in der Milz auf die mit 3 Stunden relativ kurze Versuchsdauer zurückzuführen. Als größtes Organ des RES nimmt die Milz verständlicherweise sofort einen Teil des unphysiologisch hohen Eisenangebotes im Blut auf, wobei sie es zum Versuchszeitpunkt noch nicht wieder abgegeben hatte. Diese vermehrte Speicherung von Eisen im RES bei einem erhöhten Serumspiegel wird durch die gleichzeitige Hypoxie in der Gruppe IV noch potenziert, denn bekanntlich wirkt der Sauerstoffmangel auf den Organismus wie ein Stress im Sinne Selyes mit einer Aktivierung des Retikulo-Endothelialen-Systems (9, 64, 76, 79). Die gegenüber der Norm verstärkten Siderinablagerungen bei der Gruppe III (3 Stunden Höhengedächtnis bei 7400 m), die in der Gruppe V noch eine Steigerung erfahren, sind wohl in

^{x)} Das Eisen wurde aus einem Erythrozyten-Sediment gewonnen.

der Hauptsache mit der nachgewiesenen Stimulierung des Abbaus wenig resistenter Erythrozyten bei Höhengaufenthalt zu verstehen, also Ausdruck einer vermehrten Hämolyse (33). Daneben ist jedoch auch in dieser Gruppe die erhöhte Aktivität des RES zu berücksichtigen, das in dem durch die Mobilisierung der körpereigenen Fe-Depots gestiegenen Serumeisenspiegel ein vermehrtes Angebot vorfindet.

So zeigte sich bei den letzten vier Versuchsgruppen nur gegenüber den Kontrolltieren ein deutlicherer Unterschied in der Eisenspeicherung der Rattenmilz. Unter Hypoxie mit und ohne Eisenbelastung sowie beim einfachen Belastungsversuch verhielten sich die Siderinablagerungen in ihrem Ausmaß jedoch ungefähr gleich.

Dieses Verhalten verdient festgehalten zu werden und entkräftet etwas die Hypothese, daß die vermehrte Eisenspeicherung in der Milz auch auf eine hypoxiebedingte reduzierte Aufnahmebereitschaft der Leber zurückgeführt werden könnte.

Alles in allem scheint das Ausmaß der Siderinablagerungen in der Milz der Höhe des Serumeisenangebotes in etwa zu entsprechen. In der dargestellten Form läßt sich der histochemische Siderinnachweis in der Rattenmilz innerhalb von Hypoxieversuchen nicht verwerten.

4. Leber

Bei der Besprechung und Diskussion der aus den histologischen Untersuchungen der Leber erhaltenen Ergebnisse darf noch einmal betont werden, daß weder bei den Kontrolltieren ohne Eisenbelastung und unter normalem O_2 -Angebot noch bei irgendeiner der anderen Versuchsgruppen mit und ohne Eisenangebot unter gleichzeitiger Hypoxie Siderin im Leberparenchym gefunden wurde. Unter physiologischen Bedingungen entspricht dieser Befund der Norm, da die natürliche und vorherrschende Depoteisenform im Ferritin vorliegt. In bezug auf die Höhenversuche sagt dieses Verhalten aus, daß die Sauerstoffnot nicht so einschneidend in den Eisenstoffwechsel der Leberzelle selbst eingriff, als daß es zu pathologischen Siderinablagerungen im Parenchym kommen würde. Vielmehr zeigt sich unter den dargelegten Versuchsbedingungen, daß die Leber sehr viel Eisen abgibt und der Serumeisenspiegel ansteigt.

Ähnlich zeigte die Eisenspeicherung in den Mesenchymzellen des Glisson'schen Dreieckes, die ohne Ausnahme bei allen Tieren gefunden wurde, unter den wechselnden Versuchsbedingungen keine eindeutige Zu- oder Abnahme. Lediglich bei der Gruppe V, die fünf Stunden einem Sauerstoffmangel ausgesetzt war, ließ sich ein diskreter Schwund des Siderins erkennen. Die Erklärung

dafür dürfte der steigende Fe-Bedarf des Knochenmarks sein, der zu einer fortschreitenden Mobilisierung aller Eisendepots führt (55).

Neben der Leberparenchymzelle sind als zweite funktionelle Einheit in bezug auf die Siderokinetik die Zellen des RES anzuführen, die im Besonderen durch die Kupffer'schen Sternzellen vertreten werden. Sie verteilen sich diffus in der ganzen Leber und fallen durch ihre typische Form auf. Bis auf wenige Ausnahmen konnten nun in den Leberpräparaten aller 58 Versuchstiere in Sternzellen Siderin-Granula nachgewiesen werden, wenn auch in der Menge je nach Tier und Gruppe Schwankungen von Spuren bis reichlichem Vorkommen auftraten.

So wiesen bei der Kontrollgruppe (I) 6 Tiere deutliche Siderinablagerungen in einzelnen Sternzellen auf, während bei 7 Tieren nur Spuren zu sehen waren. Dieses Verhältnis verschiebt sich bei der Gruppe II, die 3 Stunden nach oraler Fe-Belastung untersucht wurde. Hier fanden sich bei 10 Tieren deutliche Siderinablagerungen, wogegen nur 3 Ratten Spuren von Siderin in den Sternzellen aufwiesen. Bei drei der erstgenannten 10 Tiere war die Siderinspeicherung zudem sehr reichlich.

Die Zunahme der Siderinablagerungen bei diesen Tieren muß im Vergleich zum Verhalten der Kontrollgruppe auf die vorangegangene übermäßige Fe-Belastung mit der daraus resultierenden Resorptionssteigerung zurückgeführt werden. Ursächlich dürfte entweder eine verzögerte Apoferritinsynthese oder die Absättigung anderer Fe-bindender Faktoren der Leberparenchymzelle dazu führen, daß das "überschüssige" Eisen vom RES aufgenommen und als Siderin gespeichert wird. Die Beteiligung der Milz, des größten Organs des RES, an diesem Vorgang wurde bereits oben erwähnt, hatte sich doch bei der Gruppe II eine größere Siderinablagerung gezeigt als in der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse aus dem Belastungsversuch der Gruppe II zeigen, daß ein unphysiologisch hohes orales Eisenangebot bei der Ratte nicht nur im Darm abgefangen wird, sondern daß auch der retikuloendotheliale Anteil der Leber (Sternzellen) und der Milz einspringt und gleichzeitig der Transporteisenspiegel erhöht wird.

Bei der Auswertung der Ergebnisse bei den Tieren der Gruppe III und V, die 3 bzw. 5 Stunden in der Unterdruckkammer verbrachten, wurde nun ähnlich wie nach dem oralen Belastungsversuch unter normaler Atmung eine Zunahme des Siderins in den Kupffer'schen Sternzellen gefunden, dessen Ausmaß sich noch mit der Dauer des Höheng Aufenthaltes vergrößerte. Die Gründe für dieses Verhalten sind aber weniger in einem wohl vorhandenen vermehrten Fe-Angebot aus

der Mobilisierung extrahepatischer Depots, als eher im Eisenstoffwechsel der Leberzelle selbst zu suchen.

Wie schon eingangs erwähnt wurde, wird aus den zitierten Untersuchungen geschlossen, daß der Eiseneinbau in die Leber-Parenchymzelle bei Hypoxie nicht unterbrochen ist (6), obwohl das Gleichgewicht von Aufnahme und Abgabe durch die Zelle zugunsten des Eisenabflusses verschoben ist (74). Bei einem Eisenangebot aus der Umgebung ließ sich unter Hypoxie sogar eine stärkere Fe-Aufnahme in die ganze Leber beobachten als unter atmosphärischen Verhältnissen (59). Dabei war jedoch der Anteil des Ferritineisens, der physiologischen Depotform, reduziert. Die Untersucher geben allerdings nicht an, ob der Fe-Zuwachs in den paranchymalen oder mesenchymalen Anteilen der Leber erfolgte. Nach den eigenen Beobachtungen über die Vermehrung des Siderins in den Sternzellen dürfte dieser beobachtete Eisenzuwachs in den mesenchymalen Anteilen der Leber abgelagert werden.

Wenn jedoch der Sauerstoffmangel lang genug andauerte, so mobilisierte die Leber weißer Ratten ihr gesamtes Speichereisen und stellte es der Erythropoese sowie der Fermentsynthese zur Verfügung (55). Dieser Zustand der völligen Enteisung wurde bei 8000 m Versuchshöhe nach vier Tagen erreicht.

Die feineren siderokinetischen Abläufe in der einem Sauerstoffmangel ausgesetzten Leberparenchymzelle sind zum Teil erforscht. Wie gezeigt werden konnte (59), ist die oben erwähnte Abnahme des Ferritins in der Leberzelle unter Hypoxie darauf zurückzuführen, daß das zur Ferritinsynthese notwendige und von der respiratorischen Energie abhängige ATP vermindert ist und somit die Ferrofraktion des Ferritins zunimmt (58). Dieses 2-wertige Eisen kann die Zellmembran passieren und wird entweder im Serum nach seiner Oxydation zum Fe^{III} im Transferrin gebunden, oder es wird nach Wiedereintritt in eine Zelle von "Nicht-Apoferritin-Acceptoren" aufgenommen. Bisher konnte nachgewiesen werden, daß für diese Vorgänge bei der Fe-Resorption im Darm die Aminosäuren Serin und Glycin (13) und in der Leber die Nukleinsäuren und Nukleoproteide des Zellkernes (6) verantwortlich sind,

Die nach den eigenen Unterdruckexperimenten in den Gruppen III und V ohne Eisenbelastung beobachtete Zunahme des Siderins in den Kupffer'schen Sternzellen ließe sich nach den obigen Vorstellungen nun folgendermaßen erklären: durch die mangelnde Sauerstoffversorgung der Leber kommt es zu einem Anstieg der Ferro-Fraktion des Ferritins und damit zu einem verstärkten Fe-Abfluß aus der Leberparenchymzelle. Auf der anderen Seite jedoch hat die Hypoxie eine gesteigerte Aktivität des Retikulo-Endothelialen-Systems zur Folge (9, 64, 76, 79), das nun auf den erhöhten Serumeisenspiegel reagiert und "in Vertretung"

der für die Eisenspeicherung ausgefallenen Leberzelle das Fe aus dem Blut und aus der interstiellen Zellflüssigkeit abfängt und es als Siderin ablagert,

Im Einklang mit dieser Hypothese stehen zudem weitere Beobachtungen (80). Es ließ sich nämlich zeigen, daß nach Aktivierung des RES durch E. -Coli -Injektionen und anschließender i. v. Applikation von Fe^{59} 24 Stunden später ein größerer Teil der Eisendosis als Siderin in den Kupffer'schen Sternzellen gefunden wurde, als es bei den nicht mit Coli-Bakterien behandelten Kontrollen der Fall war. Gleichzeitig hatte sich auch bei diesen Versuchen der Anteil des Ferritins als Depotform in der Leber verringert.

Die bisher dargestellten Beobachtungen lassen somit folgende Aussagen zu: Unter exzessiver oraler Eisenbelastung der Ratte bei Normalatmosphäre kommt es nicht nur zu einem erheblichen Anstieg des Serumeisenspiegels, sondern auch zu einer etwas vermehrten Ablagerung von Siderin in den Sternzellen der Leber.

Aber auch unter Hypoxie ohne orale Eisenbelastung findet sich noch eine vermehrte Siderophilie der mesenchymalen Anteile der Leber bei gleichzeitigem Anstieg des Serumeisenspiegels der Versuchstiere. Es läßt sich für dieses Verhalten ursächlich eine Aktivierung der Sternzellen durch die Hypoxie annehmen, wobei gleichzeitig die gesteigerte Mobilisierung von Depoteisen aus dem Gewebe das erhöhte Eisenangebot bewirkt, das nun wiederum der aktivierten Siderophilie der Sternzellen entgegenkommt.

Im Gegensatz zu den bisher diskutierten Beobachtungen und der Einordnung der eigenen Versuchsergebnisse mit und ohne Eisenbelastung unter normalem O_2 -Angebot und nach einfacher Hypoxie scheinen die Befunde der Gruppe IV zu stehen, in der die Tiere einem überhöhten oralen Eisenangebot unter gleichzeitigem Sauerstoffmangel ausgesetzt waren.

Bei diesen Ratten fand sich ein extrem hoher Serumeisenspiegel von durchschnittlich 402 $\mu\text{g}\%$.

Die Siderinablagerungen in der Darmschleimhaut und in der Milz wurden bereits diskutiert und entsprachen jenen Befunden, die bei Gruppe II nach Eisenbelastung unter normaler Atmosphäre zur Beobachtung kamen; sie waren in der Milz ausgeprägter als bei den normalen Kontrolltieren, aber auch größer als nach oraler Belastung ohne Hypoxie und bei Hypoxie ohne Eisenbelastung. Die Siderinablagerungen in der Darmmukosa entsprachen im Ausmaß den Befunden bei oraler Belastung unter normaler Atmosphäre.

Man hätte nun annehmen müssen, daß in den Kupffer'schen Sternzellen der

Leber bei Eisenbelastung und zusätzlicher Hypoxie vermehrt Siderin gespeichert wird als bei der Gruppe II einerseits und den Gruppen III und V andererseits. Dieses Verhalten wurde aber nicht beobachtet. Vielmehr fand sich bei den 11 Versuchstieren der Gruppe V in nur vier Fällen deutlich Siderin in einzelnen Sternzellen, während 7 Fälle nur Spuren aufwiesen. Die Sternzellen speicherten also insgesamt gesehen sogar weniger als in der Kontrollgruppe.

Das Auffallende an der Gruppe IV ist somit, daß trotz höchsten Eisenangebotes im Serum das RES der Leber nicht vermehrt Siderin ablagerte. Dabei ist auf Grund der anatomischen Verhältnisse auszuschließen, daß das Resorptionseisen die Leber etwa nicht erreicht hätte.

Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten der Sternzellen bei großer Eisenbelastung und gleichzeitiger Sauerstoffmangelatmung bestände in der Annahme einer Blockierung des RES. Die extreme Eisenschwemme durch die infolge Hypoxie noch gesteigerte Resorption, den stimulierten Abbau wenig resistenter Erythrozyten und die Mobilisierung körpereigener Fe-Depots könnte in Verbindung mit der akuten Hypoxie über das neuro-vegetative System einen so starken Reiz auf das RES ausüben, daß es nicht aktiviert, sondern augenblicklich außer Funktion gesetzt wird. Gegen diese Vermutung spricht zunächst, daß keine vollkommene Störung des RES beobachtet wurde, denn die Milz war noch in der Lage, das aus der gesteigerten Hämolyse anfallende Eisen in Form des Siderins zu speichern, und zwar intensiver als in den Gruppen II, III und V unter Fe-Belastung ohne Hypoxie bzw. unter Hypoxie unterschiedlicher Dauer allein.

Andererseits erscheinen die Befunde der Gruppe IV jedoch verständlich, wenn folgende Versuchsergebnisse anderer Untersucher (80) herangezogen werden. In diesen Experimenten wurde Kaninchen serum-iron-colloid ^{x)} injiziert und dabei festgestellt, daß die Eiseneinbaurate in die Erythroblasten mit steigender Fe-Dosis abnahm. Weiter wurde gefunden, daß das RES auf eine unphysiologisch hohe, intravenös applizierte Gabe Fe⁵⁹ tatsächlich in ähnlicher Weise reagierte, wie auf eine Injektion mit Evans blue, nämlich mit einer zeitlich begrenzten Blockade, die sich in einer verlängerten Aktivität des Serums und in einem vermindertem Plasma-Eisen-Umsatz äußerte; es kam also zu einer Störung des Phagozytose des RES, da sich dieses bis an die Grenze seiner Aufnahmefähigkeit mit Fe beladen hatte. Bei einem der Versuchstiere, das 3 Stunden nach der intravenösen Eisenüberlastung getötet wurde, konnte man elektronenmikroskopisch Moluküle dieser Lösung im Cytoplasma von Kupffer'schen

^{x)} Eine Mischung von Serum und Eisenlösung in vitro.

Sternzellen nachweisen. Nach 24 Stunden wurde bei einer Analyse des gesamten Lebereisens bereits der größte Prozentsatz des injizierten Eisens in Form von Ferritin gefunden, aktivierte man allerdings das RES der Tiere mit E.Coli-Injektionen, so lag nach 24 Stunden der größere Teil der Eisendosis noch als Siderin vor.

In bezug auf die eigenen Versuche sollte man also erwarten, daß es durch die Hypoxie ebenfalls zu einer Aktivierung des RES kommt und daß dieses das ihm aus dem Serum angebotene Eisen als Siderin speichert, wie es ja in den Versuchsgruppen III und V auch der Fall war. Nun ist aber zu beachten, daß einerseits in den oben genannten Experimenten die ersten Untersuchungen auf Siderin erst nach 24 Stunden durchgeführt wurden und daß andererseits mit einer i.v.applizierten Eisenlösung, die von den Phagozyten ohne weiteres aus dem Serum abgefangen werden kann, gearbeitet wurde. Die Belastung war also in der Zeiteinheit ungleich größer als bei den eigenen Belastungsversuchen, bei denen das Eisen enteral gegeben und erst von der Darmschleimhaut aufgenommen wurde, um dann von körpereigenen Substanzen gebunden zu werden. Ferner ist hervorzuheben, daß bei den eigenen Fällen bereits 3 Stunden nach der Eisengabe die Leber auf Siderin untersucht wurde.

Wie nun in neueren Versuchen anderer Untersucher (13) festgestellt wurde, treten bei gesteigerter Fe-Resorption im Darm die bis dahin bei diesem Vorgang unbekannten Aminosäuren Glycin und Serin in Aktion und binden zusammen mit einem Nicht-Ferritin-Protein in den ersten 15 Minuten den größten Teil des endgültig absorbierten Eisens.

Für die eigenen Untersuchungen könnte diese Reaktionsweise vermuten lassen, daß es auch in den Zellen des RES verschiedene Fe-Acceptoren gibt. Bekannt sind bis jetzt Apoferritin, Apohämosiderin und die Nukleoproteide des Zellkernes. Angenommen, das RES wird durch die Hypoxie sowie durch den unphysiologisch großen Eisenzustrom in eine Art "Alarmbereitschaft" versetzt, die zum Ziel hat, die ungewöhnlichen Eisenmengen aus dem Serum in äußerst raschem Vorgang aufzunehmen, dann könnten in der Zelle eisenbindende Substanzen hervortreten, die noch nicht bekannt sind und deren Bedeutung unter physiologischen Verhältnissen vielleicht gering ist.

Die mit 3 Stunden relativ kurze Versuchsdauer würde erklären, daß noch nicht vermehrt Siderin in den Kupffer'schen Sternzellen gefunden wurde, denn die massive Eisenaufnahme in die Zellen führt, wie oben gezeigt werden konnte (80), zu einer zeitlich begrenzten Blockierung des RES. Die dagegen beim Belastungsversuch in Normalatmosphäre, Gruppe II, und bei der einfachen Hypoxie der

Gruppen III und V beobachteten größeren Siderinvorkommen als bei den Ratten der Gruppe IV sind dann darauf zurückzuführen, daß bei jenen Tieren kein solcher Ausnahmezustand mit so hohem Eisenangebot und Serumeisenspiegel vorlag; das RES behielt also einen relativ normalen Funktionszustand bei.

Die allerdings auch in der Gruppe IV gefundene starke Siderinspeicherung in der Milz hängt wohl ursächlich mit dem vermehrten Hämolyseeisen zusammen, wobei man annehmen muß, daß dieses als körpereigenes Eisen schon unter physiologischen Verhältnissen als Siderin abgelagert wird, wie sich bei den Kontrolltieren der Gruppe I zeigen ließ.

Die Ergebnisse der Untersuchungen mit exzessiver Eisenbelastung der Ratte unter gleichzeitiger Hypoxie weisen darauf hin, daß die hierbei einsetzende Überschwemmung mit Eisen das RES vorübergehend blockiert, so daß es trotz Stimulierung durch die Hypoxie kein Siderin abzulagern vermag wie bei bloßer oraler Fe-Belastung ohne Hypoxie oder bei Hypoxie ohne zusätzliche Eisenbelastung, Konstellationen, bei denen die Sternzellen schon innerhalb von 3 Stunden Siderin vermehrt aufweisen.

Für eine genauere Lokalisation des oral unter zusätzlicher Sauerstoffmangelatmung zugeführten Eisens wäre es notwendig, die Untersuchungen

1. auch auf das Ferritin auszudehnen und

2. Radioeisen zu verwenden.

Damit bestände die Möglichkeit, das Ausmaß der enteralen Resorption zu bestimmen und bei gleichzeitiger Turnbullfärbung, Ferritindarstellung sowie photographischer Messung der Radioaktivität der Leberschnitte den Verbleib des resorbierten Eisens zu verfolgen.

F. Zusammenfassung

Es wurden nach einem Überblick über die bisher bekannten Vorgänge bei der Eisenresorption im Darm und dem Eisenstoffwechsel der Leber an 58 weißen Ratten die Auswirkungen einer akuten Hypoxie mit und ohne gleichzeitige orale Eisenbelastung auf die Siderinablagerungen in Duodenalschleimhaut, Leber und Milz sowie den Serumeisenspiegel untersucht. Die Sauerstoffmangelversuche wurden in einem Unterdruckkammersystem bei einem O_2 -Partialdruck entsprechend 7400 m ü. M. durchgeführt. Bei der Serumeisenbestimmung wurde nach einer Methode vorgegangen, die von P. D. Rosemund, Zürich, aus der Heilmeyer und Plötner'schen Serumeisenbestimmung abgewandelt war, während die Siderinnachweise in den genannten Organen nach der Eisenfärbung von Turnbull ausgeführt wurden.

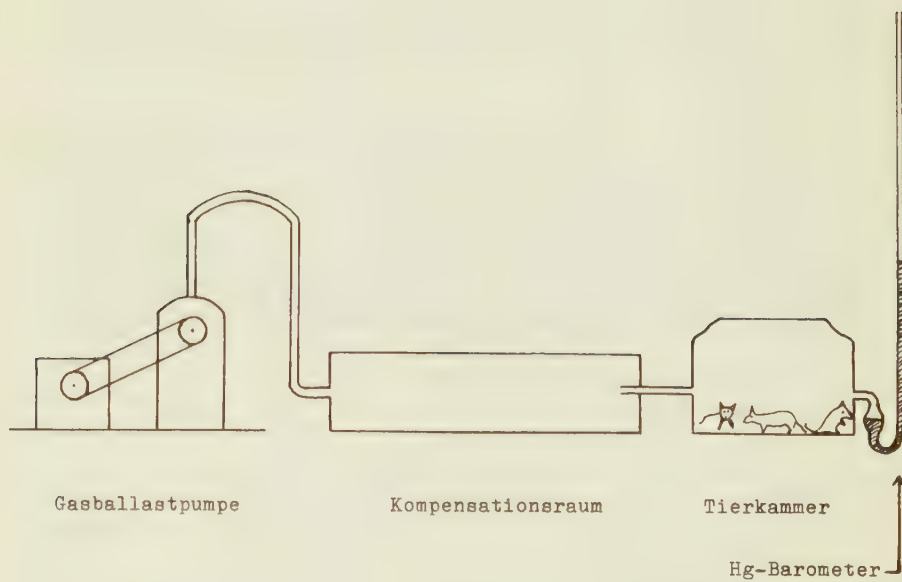
Bei der Auswertung der eigenen Ergebnisse ergab sich, daß der bei den Kontrolltieren in Normalatmosphäre beobachtete Serumeisenspiegel von durchschnittlich 121 $\gamma\%$ bei den oral mit Eisen belasteten Tieren nach 3 Stunden auf durchschnittlich 196 $\gamma\%$ anstieg. Die größte Zunahme des Serumeisenwertes einer Gruppe wird mit einem Mittel von 402 $\gamma\%$ bei den mit Eisen belasteten und einer gleichzeitigen Hypoxie ausgesetzten Ratten gesehen, während die ohne Belastung 3 bzw. 5 Stunden in der Unterdruckkammer gehaltenen Tiere immerhin einen Anstieg des Eisenspiegels auf durchschnittlich 158 $\gamma\%$ bzw. 173 $\gamma\%$ erkennen lassen. Dieser erhöhte Wert unter einfacher Hypoxie wird im Zusammenhang mit der Mobilisierung körpereigener Fe-Depots und speziell der Freisetzung von Ferro-Eisen aus Leberferritin erklärt.

Die Untersuchung der histologischen Präparate ergab, daß in keinem der Fälle Siderin in den Leberparenchymzellen abgelagert wurde. Die Siderinspeicherung in der Leberzelle wird somit nicht unabdinglich durch erhöhtes Eisenangebot bedingt und nicht durch Sauerstoffmangel beeinflusst. Die Siderinspeicherung in der Duodenalschleimhaut, die fast regelmäßig bei allen Tieren auftrat, zeigte unter den wechselnden Versuchsbedingungen kaum erkennbare Unterschiede. In der Milz dagegen wurde sowohl bei Eisenbelastung wie auch bei einfacher Hypoxie und Eisenbelastung bei gleichzeitigem Sauerstoffmangel mehr Siderin gefunden als bei den Kontrollen. Dabei wird die vermehrte Ablagerung bei Belastung auf eine normale Speicherfunktion der Milz und bei Hypoxie auf eine gesteigerte Hämolyse zurückgeführt.

Bei der histochemischen Untersuchung der Leberschnitte fällt auf, daß die Ratte im Gegensatz zum Menschen auch unter normalen Verhältnissen Siderin in den Kupffer'schen Sternzellen speichert. Unter oraler Eisenbelastung ist eine Zunahme

dieser Depoteisenform zu sehen, während das Leberparenchym kein Siderin ablagerte. Nach 3 bzw. 5 Stunden Höhent Aufenthalt findet sich in den Zellen des RES der Leber in, wenn auch diskret, so doch wachsender Menge Siderin. Dieser Befund wird auf Eisenstoffwechselveränderungen der Leberparenchymzelle bei Hypoxie mit einem zunehmenden Verlust von Ferritin und vermindelter Speicherkapazität zurückgeführt, während dem auf der anderen Seite eine infolge Sauerstoffmangel gesteigerte Aktivität des RES und damit eine erhöhte Siderophilie gegenübersteht. Die Tiere, die nach Eisenbelastung und gleichzeitiger Hypoxie einen enorm hohen Serumeisenwert von durchschnittlich 402 μ g erreichten, ließen in den Kupffer'schen Sternzellen eher eine mindere Siderinablagerung erkennen. Dieser Befund wird mit einer zeitlich begrenzten Blockade des RES der Leber durch eine massive Eisenaufnahme in die Phagozyten diskutiert. Das Fe könnte dabei in der Zelle von noch nicht bekannten Acceptoren, ähnlich wie nach E. Brown und M. Rother im Darm an die Aminosäuren Serin und Glycin, gebunden werden. Die Blockade würde somit die "physiologische" Ablagerung von überschüssig angebotenen Eisen als Siderin verhindern. Die mit 3 Stunden relativ kurze Versuchsdauer ist zu berücksichtigen und erklärt anderslautende Siderinbefunde, die nach 24 Stunden erhoben wurden. Unter geringerer Belastung mit Eisen, wie sie bei einfacher oraler Eisengabe unter Normalatmosphäre oder unter Hypoxie ohne Eisenzusatz gesehen wird, setzt noch keine Blockierung des RES ein und schon nach 3 Stunden tritt vermehrt Siderin in den Sternzellen auf.

Die vorgetragenen eigenen Beobachtungen zusammen mit den zitierten Mitteilungen aus dem Schrifttum bestätigen die zentrale Bedeutung der Leber in der Regulation des Eisenstoffwechsels, wobei unter Sauerstoffmangel einerseits der Parenchymzelle die Aufgabe zufällt, Eisen aus den Ferritinspeichern rasch abzugeben, andererseits die Sternzelle zur Siderophilie stimuliert wird und so ersatzweise für das Parenchym als Acceptor eintritt, soweit nicht bereits die Milz als vorgelagertes Organ im corporalen Eisenkreislauf einspringt.

Unterdruckkammer-System

An dieser Stelle darf ich Herrn Professor Dr. H. Begemann, Chefarzt der I. Med. Abt. des Krankenhauses München-Schwabing, für die Erlaubnis danken, an seiner Klinik experimentell arbeiten zu dürfen. Gleichzeitig danke ich Herrn Professor Dr. E. Langer, Chefarzt des Patholog. Institutes des Krankenhauses München-Schwabing, der es mir ermöglichte, in den Tierställen des Institutes meine Versuchstiere zu halten und dort auch die Sektionen durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. E. Kautzsch, Oberarzt der I. Med. Abt. des Krankenhauses München-Schwabing, der mir das Thema stellte und mich bei der Durchführung der Arbeit mit Anregungen sowie der Bereitstellung des Untersuchungsmaterials unterstützte.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Dr. R. Henn, Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, der mir für die Höhenversuche eine Unterdruckkammer zur Verfügung stellte.

Schließlich danke ich auch der med.-technischen Assistentin, Fräulein J. Suwe, für die Anfertigung der histologischen Präparate.

G. Literaturverzeichnis

1. Altmann, H.W.: *Franff. Zschr. Path.* 60, 376 (1949)
2. Austoni, M.E. und Greenberg, M.D.: *J. Biol. Chem.* 134, 27 (1940)
3. Bannerman, R.M., O'Brien, J.R.P. und Wits, L.J.: *Blood* 20, 533 (1962)
4. Barron, E.S.G.: *Medicine* 10, 77 (1931)
5. Bass, R. und Saltman, P.: *Exper. Cell Research* 13, 395 (1957)
6. Bass, R. und Saltman, P.: *Exper. Cell Research* 18, 560 (1959)
7. Behrens, M. und Asher, Th.: *Zschr. Physiol. Chem.* 220, 97 (1933)
8. Behrens, M. und Taubert, M.: *Hoppe-Seylers Zschr.* 283, 116 (1952)
9. Betzien, G.: *DVL-Bericht Nr. 64*, Westdeutscher Verlag, Köln und Opladen (1958), *Der Stress*
10. Bothwell, T.H., Pirzio-Biroli, G. und Finch, C.A.: *J. Lab. Clin. Med.* 51, 24 (1958)
11. Brading, I., George, E.P. und Walsh, R.J.: *Austr. Ann. Med.* 5, 118 (1956)
12. Brown, E.B. jr. und Justus, B.W.: *Am. J. Physiol.* 194, 319 (1958)
13. Brown, Elmer und Rother, Mary: *J. Lab. Clin. Med.* 62, 357 (1963)
14. Brückmann, G. und Zondek, S.G.: *Biochem. J.* 33, 1835 (1939)
15. Brüscke, G.: *Das dtsche. Gesundheitswesen* Nr. 17, 14, 547 (1962)
16. Büchner, Fe.: *Med. Wschr.* 21, 721 (1942)
17. Cantrill, S. und Walsh, R.J.: *Austr. J. Exper. Biol. Med. Sci.* 40, 17 (1962)
18. Cantmill, S., Walsh, R.J., Brading, J. und George, E.P.:
Austr. J. Exper. Biol. Med. Sci. 40, 25 (1962)
19. Colehour, J.K., Borsook, H. und Graybiel, A.: *Am. J. Physiol.* 191, 113 (1957)
20. Conrad, M.E. und Crosba, W.H.: *Blood* 22, 406 (1963)
21. Copp, D.H. und Greenberg, D.M.: *J. Biol. Chem.* 164, 377 (1946)
22. Criscuolo, D., Clark, R.T. und Mefferd, R.B.: *Am. J. Physiol.* 180, 215 (1955)
23. Davis, J.H. und Johnson, C.A.: *Fed. Proc.* 13, 196 (1954)
24. Dubach, R., Moore, C.V. und Minnich, V.: *J. Lab. Clin. Med.* 31, 1201 (1946)
25. Dubach, R., Moore, C.V. und Callender, S.: *J. Lab. Clin. Med.* 45, 599 (1955)
26. Eger, W.: *Virchows Arch. path. Anat.* 312, 270 (1944)
27. Ellenbogen, L. und Highley, D.R.: *J. Appl. Physiol.* 16, 1126 (1961)
28. Endicott, K.M., Gillman, T., Brecher, G., Ness, A.T., Clarke, F.A. und Adamik, E.R.: *J. Lab. Clin. Med.* 34, 414 (1949)
29. Field, M., Seki, M., Mitchell, M.L. und Chalmess, T.C.:
J. Lab. Clin. Med. 55, 929 (1960)
30. Finch, C.A., Gibson, J.G., Peacock, W.C. und Fluharty, R.G.:
Blood 4, 905 (1949)

31. Finch, C.A., Hegsted, D.M., Kinney, T.D., Thomas, E.D., Rath, C.E., Haskins, D., Finch, S. und Fluharty, R.G.: Blood 5, 983 (1950)
32. Forester, R.H., Conrad, M.E. und Crosby, W.H.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 111, 116 (1962)
33. Gabl, F.: Wiener Zschr. f. inn. Med. 42, 293 (1961)
34. Gliksan, E.B. und Rubel, V.M.: Arch. biol. Nauk, 58, Nr. 3, 76 (1940)
35. Goodey, R.J. und Singh, B.N.: Austr. J. Exper. Biol. Med. Sci. 40, 329 (1962)
36. Granick, S.: J. Biol. Chem. 164, 737 (1946)
37. Granick, S.: Bull. N. Y. Acad. Med. 25, 403 (1949)
38. Groen, J., Van den Broek, W.A. und Veldman, H.: Biochim. et Biophys. acta 1, 315 (1947)
39. Hahn, P.F., Bale, W.F., Ross, J.F., Balfour, W.M. und Whipple, G.: Exper. Med. 78, 169 (1943)
40. Hartmann, R.S., Conrad, M.E., Hartmann, R.E., Joy, R. und Crosby, W.H.: Blood 22, 397 (1963)
41. Hawkins, W.B. und Hahn, P.F.: J. Exper. Med. 80, 31 (1944)
42. Haymaker, W. und Strughold, H.: Hdb. d. spez. path. Anat. u. Histolog. Bd. 13, 1673 (1957)
43. Hegsted, D.M., Finch, C.A. und Kinney, T.D.: J. Exper. Med. 90, 147 (1949)
44. Heilmeyer, L., Keiderling, W. und Wöhler, F.: Dtsch. Med. Wschr. 83, 1965 u. 1989 (1958)
45. Ingalls, R.L. und Johnston, F.A.: Nutrition 53, 351 (1954)
46. Jasinski, B. und Wuhrmann, F.: Schweiz. Med. Wschr. 92, 601 (1962)
47. Kaldor, I.: Austr. J. Exper. Biol. Med. Sci. 36, 173 (1958)
48. Keiderling, W., Lee, M. und Schmidt, H.: Klin. Wschr. 36, 628 (1958)
49. Keiderling, W., Reissner, I. und Kaboth, W.: Nuklearmedizin 2, 173 (1962)
50. Klavins, J.V., Kinney, T.D. und Kaufman, N.: Am. J. Path. 35, 690 (1962)
51. Kroe, D., Kinney, T.D., Kaufman, N. und Klavins, J.: Blood 21, 546 (1963)
52. Lange, J.: Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel der Leberkrankheiten; G. Thieme Verlag, Stuttgart (1958)
53. Lertzmann, M., Israelis, L.G. und Cherniak, R.M.: Ann. Intern. Med. 56, 821 (1962)
54. Lewis, R.B. und Haymaker, W.: J. Aviation Med. 19, 306 (1948)
55. Lintzel, W. und Radeff, T.: Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 224, 451 (1930)

56. Luft, U.C.: Beitr. path. Anat. 98, 323 (1937)
57. Matassarini, B.M. und Delp, M.H.: Am. J. Med. Sci. 224, 622 (1952)
58. Mazur, A., Baez, S. und Shorr, E.: J. Biol. Chem. 213, 147 (1955)
59. Mazur, A., Green, S. und Carleton, A.: J. Biol. Chem. 235, 595 (1960)
60. Mazur, A., Carleton, A. und Carlsen, A.: J. Biol. Chem. 236, 1109 (1960)
61. Mendel, G.A.: Blood 18, 727 (1961)
62. Mendel, G.A., Weiler, R. und Mangalik, A.: Blood 22, 450 (1963)
63. Michaelis, L., Coryell, C.D. und Granick, S.: J. Biol. Chem. 148, 463 (1943)
64. v. Mural, A.: Hdb. d. Inn. Med. VI, Springer Verlag, Berlin; 258 (1954)
65. Neander, G. und Vahlquist, B.: Acta physiol. scand. 17, 97 (1949)
66. Nissim, J.A.: J. Path. and Bact. 66, 185 (1953)
67. Noyes, W.D., Bothwell, T.H. und Finch, C.A.: Brit. J. Haematol. 6, 43 (1960)
68. Peterson, R.E.: J. Lab. Clin. Med. 33, 1258 (1948)
69. Pichotka, J.: Beitr. path. Anat. 107, 117 (1942)
70. Rechenberger, J.: 5. Euro. Haematolog. Kongress 1955
71. Reynafarje, B., Potter, V.R. und Hurtado, A.: Am. J. Physiol. 190, 93 (1957)
72. Romeis, B.: Mikroskopische Technik, 15. Aufl., Verlag Oldenbourg, München 1948, S. 282
73. Saltman, P., Fiskin, R.D. und Bellinger, S.B.: J. Biol. Chem. 220, 741 (1956)
74. Saltmann, P., Fiskin, R.D., Bellinger, S.B. und Alex, Th.: J. Biol. Chem. 220, 751 (1956)
75. Saltman, P., Frisch, H.L. und Alex, Th.: J. Biol. Chem. 221, 777 (1956)
76. Schäfer, G.: Int. Rdschr. Physikal. Med. 11, 4 (1958)
77. Schwietzer, C.H.: Dtsch. Med. Wschr. 77, 17 (1952)
78. Seibold, M.: Med. Klinik, Sonderdruck 55, 1960 (1960)
79. Selye, H.: The Physiology and Pathology of Exposure to Stress; Montreal 1950
80. Seno, S., Awai, A., Kobayashi, J., Ose, S. und Kimoto, T.: Tohoku J. Exper. Med. 76, 179 (1962)
81. Smith, D.L., Bierwagen, M.E. und Early, T.E.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 94, 710 (1954)
82. Stern, P., Kosak, R. und Misirliga, A.: Experimentia 10, 227 (1954)
83. Trowell, H.C.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 57, 722 (1954)
84. Underwood, E.J.: J. Nutrition 16, 299 (1938)
85. Vahlquist, B.C., Neander, G. und Neander, N.: Acta paediat. TStockhl.) 32, 768 (1945)
86. Vankatachalam, P.S., Brading, J., George, E.P. und Walsh, R.J.: Austr. J. Exper. Biol. Med. Sci. 34, 389 (1956)

87. Vanotti, A. und Markwalder, H.: Zschr. f. exper. Med. 105, 1 (1939)
88. Vassar, P. S. und Taylor, D. M.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 98, 504 (1956)
89. Wack, J. P. und Wyatt, J. P.: A. M. A. Arch. Path. 67, 237 (1959)
90. Wheby, M. S. und Crosby, W. H.: Blood 22, 416 (1963)
97. Wildhirt, E.: 5. Kongr. Euro. Ges. Haematolog., 345 (1956)
92. Wladimirow, G. E.: Abtlg. f. Allg. Physiol., Inst. f. Exper. Med. d. UdSSR, Leningrad). 25, 779 (1938)

L e b e n s l a u f

Am 10.11.1936 wurde ich als Sohn des Apothekers Dr. Carl Carstens und seiner Ehefrau Gerda, geb. Thomssen, in Westerstede, Kreis Ammerland, geboren. Im Jahre 1940 zog unsere Familie nach Oldenburg in Oldbg. und ich besuchte dort vom Herbst 1943 bis zum Frühjahr 1948 die Volksschule. Nach einem Jahr Oberschulbesuch kam ich 1949 durch Umzug meiner Eltern auf das Staatl. Athenaeum in Stade, wo ich im März 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1957 begann ich an der Universität in München mein Medizinstudium. Nach dem Physikum im Wintersemester 1959/60 wechselte ich die Universität und ging für ein Semester nach Kiel, um dann im folgenden Halbjahr 1960/61 in Innsbruck das Studium fortzusetzen. Nach einem weiteren Semester in Kiel kehrte ich zum Wintersemester 1961/62 nach München zurück und schloß dort nach meinem 6. klinischen Semester das Studium mit der ärztlichen Prüfung ab. Nach Beendigung des experimentellen Teiles meiner Dissertationsarbeit begann ich im April 1964 an den Städt. Krankenanstalten in Itzehoe meine Ausbildung als Medizinalpraktikant, die ich seit Februar 1965 am Kreiskrankenhaus Schrobenehausen fortsetze.

